

Prognóza vysoko rizikovej skupiny monoklonálnej gamapatie nejasného významu (MGUS) a asymptomatického mnohopočetného myelómu (SMM)

Mária Klincová¹, Aneta Mikulášová³, Lucie Kovářová², Viera Sandecká¹, Jakub Radocha⁴, Vladimír Maisnar⁴, Zdeněk Adam¹, Marta Krejčí¹, Luděk Pour¹, Lenka Zahradová¹, Andrea Křivanová¹, Petr Szturz¹, Roman Hájek^{1,2}

¹Interní hematologická klinika FN a LF MU Brno

²Oddělení klinické hematologie – Laboratoř experimentální a buněčné imunoterapie FN Brno

³Laboratoř molekulární cytogenetiky, Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita Brno

⁴II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie, FN a LF UK Hradec Králové

Pri monoklonálnej gamapatii nejasného významu (MGUS) a asymptomatickom myelóme je dlhodobé riziko progresie do aktívneho ochorenia v podobe symptomatického mnohopočetného myelómu alebo inej malignity. Prediktormi rizika malígnej transformácie MGUS môžu byť veľkosť a typ monoklonálneho imunoglobulínu (monoklonálny proteín, M-proteín, M-Ig), pomer hladín voľných ľahkých reťazcov kappa a lambda v sére, infiltrácia kostnej drene klonálnymi plazmatickými bunkami, počet cirkulujúcich klonálnych plazmatických buniek v periférnej krvi, imunofenotyp plazmocytov a iné možné rizikové faktory.

Kľúčové slová: monoklonálna gamapatia nejasného významu, asymptomatický myelóm, prognóza, progresia.

Prognosis of high-risk group of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM)

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and asymptomatic form of myeloma are associated with a long-term risk of progression to active disease symptomatic multiple myeloma or related malignancy. As far as the malignant transformation of MGUS is concerned, size and type of the serum monoclonal immunoglobulin (monoclonal protein, M-protein, M-Ig), serum kappa and lambda free light chain ratio, number of clonal plasma cells in bone marrow, number of clonal plasma cells in peripheral blood, immunophenotype of plasma cells, and another factors seem to play a predictive role.

Key words: monoclonal gammopathy of undetermined significance, asymptomatic form of multiple myeloma, prognosis, progression.

Onkologie 2011; 5(3): 146–150

Monoklonálna gamapatia nejasného významu (MGUS) je klinicky nemý, bezpríznakový stav definovaný na základe prítomnosti monoklonálneho imunoglobulínu (M-proteín), ktorý je možné detegovať v séru alebo v moči (1), pričom nie sú splnené diagnostické kritéria nijakého iného zhubného lymfoproliferatívneho ochorenia (2). Dr. MacIntyre a spolu s Dr. Bence-Jonesom objavil ako náhodný nález u svojho pacienta v r. 1845 atypickú bielkovinu, neskôr sa dokázalo, že šlo o monoklonálne ľahké reťazce monoklonálneho imunoglobulínu (3, 4). M-proteín je tvorený benígnou pomaly proliferujúcou skupinou klonálnych plazmatických buniek s možným rizikom malígnej transformácie. Monoklonálna gamapatia nejasného významu patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúci typ a tvorí 50 % všetkých gamapatií (5). MGUS je charakterizovaný prítomnosťou monoklonálneho proteínu (M-Ig) s hladinou <30 g/l a infiltráciou kostnej drene

klonálnymi plazmatickými bunkami < 10 % a nie je prítomné poškodenie orgánov (6).

Asymptomatický (tlejúci, indolentný) mnohopočetný myelóm (SMM) je pokročilejšie štádium monoklonálnej gamapatie, ako fáza premalígneho štádia MGUS. Diagnostické kritériá pre asymptomatický myelóm sú definované prítomnosťou ≥ 30 g/l séra M-proteínu alebo ≥ 10 % klonálnych plazmatických buniek v kostnej dreni a zároveň nie sú prítomné žiadne dôkazy o poškodení organizmu (6, 7). Prehľad diagnostických kritérií a diferenciálna diagnostika medzi jednotlivými štádiami monoklonálnej gamapatie uvedené prehľadne v tabuľke (tabuľka 1).

MGUS a SMM majú spoločné to, že sú úplne bez symptómov MM, to znamená bez známk anémie, prítomnosti kostných lézií, poškodenie funkcie obličiek a iných poškodení organizmu. Základným rozdielom medzi MGUS a SMM je hranica množstva monoklonálneho imunoglo-

bulínu v sére (< alebo ≥ 30 g/l) alebo zastúpenie plazmatických buniek v kostnej dreni (< alebo ≥ 10 %). Hranica medzi prekanceróznym a malígnym stavom bez symptómov je teda stanovená striktne na základe diagnostických kritérií, avšak v skutočnosti ide o postupný vývoj ochorenia v čase, v rámci neho prechádza monoklonálna gamapatia z včasných štádií až do nádorového ochorenia.

Riziko progresie MGUS do mnohopočetného myelómu (MM) alebo iného lymfoproliferatívneho ochorenia je asi 1 % za rok (0,9–2,4 %) (8). Pravdepodobnosť progresie v 25 ročnom sledovaní pacientov na Mayo Clinic bolo približne 30 %, avšak po prepočítaní krivky prežitia s vylúčením úmrtí bola pravdepodobnosť progresie nižšia (11 %) (9). Udáva sa, že riziko progresie u SMM do symptomatického štádia ochorenia je 10x vyššie ako u pacientov s MGUS. Zistilo sa, že riziko progresie bolo 10 % ročne po dobu prvých 5

rokov, 3 % ročne pre najbližších 5 rokov, a potom 1 % až 2 % ročne na najbližších 10 rokov (10). Riziko progresie časom neklesá a pretrváva dokonca i u pacientov, u ktorých je ochorenie dlhodobo stabilné. Ako ukazuje štúdia z Mayo Clinic, pomer progresie MGUS do MM bol 17 % za 10 rokov, 34 % za 20 rokov a 39 % za 25 rokov (5).

Možno teda predpokladať, že riziko progresie a závažnosť stavu je významná a že u do- st' veľkej skupiny pacientov s MGUS a SMM sa skôr či neskôr symptómy objavja. Rozpoznanie symptomatickej od asymptomatickej fázy MM a MGUS je podstatné najmä v súvislosti so správnym načasovaním protinádorovej liečby. Dnes existuje možnosť oddialiť alebo dokonca zabrániť vývoju aktívneho mnohopočetného myelómu pomocou veľmi bezpečnej a dobre tolerovanej liečby lenalidomidom ako bolo ukázané v klinickej štúdii (Mateos et al., 2009). Avšak toto tvrdenie je založené len na základe internej analýzy dát a teda nepreukazujú jed- noznačný benefit pred konečnými výsledkami štúdie (11). Mnohopočetný myelóm je nevy- liečiteľné ochorenie s množstvom komplikácií znižujúcich kvalitu života a s prežitím len 5–9 rokov (12). A preto úspešná prevencia progresie MGUS a asymptomatického myelómu do aktív- neho ochorenia by mala veľký význam. Je teda veľkým úsilím mnohých výskumných skupín vrátane Českej myelómovej skupiny vytvoriť prognostický model s možnosťou rozdelenia MGUS na vysoko rizikovú a nízko rizikovú formu. Cieľom článku je podať prehľad rizikových fakto- rov a stratifikačno-rizikových modelov v určení predikcie a prognózy MGUS s odlíšením malíg- nej formy, ktorá vyžaduje pravidelný monitoring ochorenia od benígnej formy monoklonálnej gamapatie.

Prevalencia a etiopatogenéza MGUS a SMM

Incidenca MGUS a asymptomatického mno- hopočetného myelómu sa zvyšuje s vekom. U osôb mladších ako 50 rokov je incidencia men- šia ako 0,2 %, u osôb nad 70 rokov je približne 3 % (13). Rozdielny výskyt MGUS je u rôznych etnických skupín. U černocho- v (14), najnižšie sa vyskytuje u Japoncov, čo potvrdzuje štúdia, kde prítomnosť M-proteínu bola 8,6 % z 916 černocho- v v porovnaní s 3–6 % u belocho- v a len 2,7 % u Japoncov (15).

Veľkú úlohu hrajú genetické zmeny, táto ge- netická predispozícia je podoprená skutočnos- ťou, že príbuzní 1. línie jedincov s MGUS majú 3,7 krát častejšie mnohopočetný myelóm ako bežná populácia (16). Rozdiely v prevalencii MGUS u prí-

Tabuľka 1. Diferenciálna diagnostika monoklonálnych gamapatií (upravené podľa 6)

MGUS	Asymptomatický mnohopočetný myelóm	Symptomatický mnohopočetný myelóm
Prítomnosť monoklonálneho proteínu M-Ig < 30 g/l	Prítomnosť monoklonálneho proteínu M-Ig > 30 g/l (výnimka nesekrečný myelóm, IgD, a/a/alebo	Prítomnosť monoklonálneho proteínu
Počet klonálnych plazmocytov v dreni < 10 %	Počet klonálnych plazmocytov v dreni > 10 %	Počet klonálnych plazmocytov v dreni
Nie je prítomné poškodenie organizmu (CRAB)	Nie je prítomné poškodenie organizmu (CRAB)	Je prítomné poškodenie organizmu (CRAB)
Nie je prítomná iná B-lymfoproliferatívna choroba	C-Calcium a R-Renal a A-Anemia a B-Bone a	C-Calcium a/a/alebo R-Renal a/a/alebo A-Anemia a/a/alebo B-Bone a/a/alebo
C (calcium) – zvýšená hladina kalcia nad 2,75 mmol/l či > 0,25 mmol/l nad horný limit R (renal) – renálna insuficiencia s kreatinínom nad 173 mmol/l (2 mg/ml) A (anemia) – hemoglobín pod 100 g/l alebo 20 g/l pod dolný limit normy B (bone) – osteolytické kostné ložiska s deštrukcií alebo osteoporóza s kompresívnymi zlomeninami (dle MRI alebo CT) Další: symptomatická hyperviskozita, amyloidóza, rekurentné bakteriálne infekcie (> 2 za 12 mesiacov)		

Tabuľka 2. Prehľad významných prognostických faktorov pre stanovenie rizika progresie u MGUS a SMM

Prognostický faktor	Cutt off hodnota	Prognostický význam	Progresia
Biochemický			
Typ M-proteínu ²	IgM a IgA	Non IgG typ	0–20 rokov
Veľkosť M-proteínu ²	> 15 g/l M-Ig	Množstvo M-Ig	0–20 rokov
Dynamika M-proteínu ³	nárast o 10 %	nestabilita	0–7 rokov
Pomer FLC ratio ²	0,25–1,65	abnormálny pomer	0–20 rokov
Cytogenetický¹	Pozitívita FISH	Incidenca	Prognóza
del (13) (q14) (RB1)	10–20 %	~ 50 % alebo < 50 %	stredne priaznivá
prestavba 14q32 (IGH)	10–20 %	~ 50 %	nepriaznivá
t (4; 14) (p16.3; q32) (FGFR3/IGH)	10–20 %	< 10 %	nepriaznivá
t (11; 14) (q13; q32) (CCND1/IGH)	10–20 %	15–30 %	priaznivá
t (14; 16) (q32; q23) (IGH/MAF)	10–20 %	< 5 %	nepriaznivá
zisk 1q21 (CKS1B)	10–20 %	~ 20 %	nepriaznivá
hyperdiploidia	10–20 %	~ 50 %	priaznivá
Morfologický			
Infiltrácia kostnej drene ²	> 5 %	Zvýšená infiltrácia	0–20 rokov
Flowcytometrický			
Zastúpenie subpopulácii plazmocytov ⁵	> 95 % aPC/BMPC	Abnormálna infiltrácia	0–5 rokov
Imunitný			
Imunoparéza ⁴	Pokles imunoglobulínov Ig G < 6 g g/l IgM < 0,5 g/l IgA < 0,8 g/l	Porucha syntézy imunoglobulínov Časté infekčné komplikácie.	0–5 rokov
1 – Ross 2007; 2 – Rajkumar, et Kyle 2005; 3 – Rosiňol Blood 2007; 4 – Perez-Persona 2007; 5 – Perez-Persona 2009			

buzných etnických skupín tiež poukazujú na to, že v patogenéze MGUS zohrávajú dôležitú úlohu okrem genetickej predispozície aj okolité faktory prostredia. Rozdielne sa ukazuje aj prevalencia MGUS v súvislosti s vekom. U černocho- v v ghan- skej populácii je prevalencia stabilná a s vekom sa nezvyšuje (5,33 % v 50–54 rokoch na 5,38 % v 70–74 rokoch) na rozdiel od obyvateľov USA (belosi i afroameričania), kde prevalencia MGUS s vekom stúpa (z 1,83 % vo veku 50 až 54 rokov na 5,12 % u osôb starších 70–74 rokov) (17). Fakt, že genetické pozadie v týchto dvoch populáci- ách (afro-americká vs. ghanská) je považované za podobné, a tiež vysoká prevalencia v mlad- šom veku v Ghane poukazuje na úlohu faktorov prostredia v etiopatogenéze MGUS (18). Štúdia Iwanaga et al. skúma výskyt MGUS v populácii 52 802 obyvateľov Nagasaki, ktorí prežili po vý- buchú atómovej bomby. Prevalencia ochorenia bola nižšia v porovnaní s pozorovanou preva- lenciou u populácie rovnakého veku v Amerike. Štúdia hodnotí, že vystavenie žiareniu nevedlo

k vyššej prevalencii MGUS (19). Vplyv životného prostredia, fyzikálnych a chemických faktorov (expozícia azbestu, hnojivá, minerálne oleje, pesticídy, a radiácie) zrejme súvisia s vývojom MGUS a MM (20). Podobne časté alebo chronické infekcie a autoimunitné ochorenia pravdepodobne súvisia s patogenézou ochorenia. Chronické infekcie a autoimunitné choroby sú spájané s vyššou frekvenciou u MGUS rovnako ako MM. Malik et al uvádzajú, že 39 (66 %) z 59 pacientov s MGUS mali infekcie *Helicobacter pylori* (21). Avšak v štúdii s menším počtom pacientov z Olmsted County neidentifikovali vyšší výskyt *H. pylori* u pacientov s MGUS (21). Kľúčové biologické a molekulárno-genetické mechanizmy vývoja MGUS zatiaľ nie sú celkom objasnené a etiopatogenéza ochorenia je komplikovaným procesom, na ktorom sa podieľa rada faktorov. Podľa štúdie z klinického pohľadu je zásadná skutočnosť, že pravdepodobne MGUS ako prekanceróza predchádza každému mnohopočetnému myelómu a teda neexistuje mnohopočetný myelóm „de novo“ (23, 24, 25) (obrázok 1).

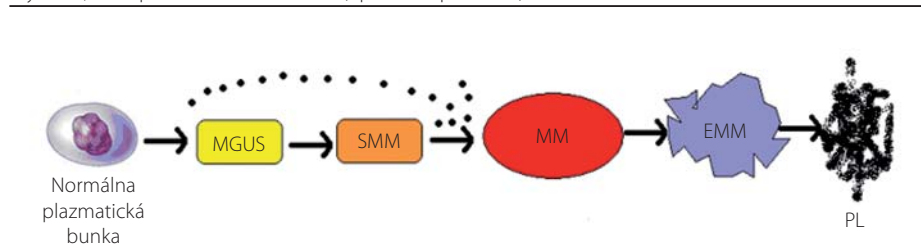
Významné faktory v predikcii a v malígnej transformácii MGUS a SMM

Je popisovaných viacero faktorov ovplyvňujúcich prognózu a progresiu MGUS do malígneho ochorenia. Medzi najvýznamnejšie prognostické faktory patrí: veľkosť proteínu, typ proteínu, tiež hodnota albumínu, beta2mikroglobulínu, infiltrácia kostnej drene klonálnymi plazmatickými bunkami, prítomnosť cirkulujúcich klonálnych plazmocytov v periférnej krvi, mikrovaskulárna denzita v kostnej dreni a nová angiogenéza, početné pôsobenie cytokínovej siete, infekčné častice, Bence-Jonesova bielkovina, prítomnosť polyklonálnej supresie, a iné (7, 26, 38).

Koncentrácia a dynamika monoklonálneho proteínu

Stanovenie koncentrácie M-Ig pri vstupnom vyšetrení je dôležité nielen pre určenie diagnózy, ale tiež pre predikciu rizika. Vyššia hodnota tohto proteínu znamená i vyššiu pravdepodobnosť progresie v kratšom časovom období (26, 27). Z analýz veľkých súborov pacientov vyplýva, že spoľahlivejším ukazovateľom rizika je časová stabilita množstva M-proteínu, ako jeho skutočná hodnota v čase diagnózy (28). Z tohto pohľadu možno MGUS a SMM rozdeliť na tzv. „evolving MGUS a SMM“, ktorý sa vyznačuje postupným zvyšovaním hladiny M-Ig a je spo-

Obrázok 1. Vývoj monoklonálnej gamapatie: MGUS – monoklonálna gamapatia nejasného významu, SMM – asymptomatický mnohopočetný myelóm, MM – mnohopočetný myelóm, EMM – extramedulárny myelóm, PL – plazmatická leukémia (upravené podľa 24)



jený s vyšším rizikom malígnej transformácie v kratšom období. Naopak u „non-evolving MGUS a SMM“, je koncentrácia M-Ig dlhodobo stabilná a jedinci tohto typu sú v menšom riziku progresie (29, 30).

Izotyp ťažkého reťazca monoklonálneho proteínu

Okrem množstva M-Ig je dôležitým prognostickým faktorom i izotyp ťažkého reťazca (26). Imunoglobulínová molekula je zložená z dvoch ťažkých a dvoch ľahkých reťazcov. U ľahkých reťazcov sa rozlišujú dve základné formy, kappa a lambda. Izotypy ťažkých reťazcov sa označujú IgG, IgA, IgM, IgD a IgE. V štruktúre M-Ig sa najčastejšie objavuje izotyp ťažkého reťazca IgG. V menšom zastúpení sa vyskytujú izotypy IgM a IgA. Práve tieto dva izotypy, IgM a IgA, majú spojitosť s vyšším rizikom progresie než izotyp IgG. Iné varianty ťažkých reťazcov, ako je napr. IgD, sa u MGUS objavujú veľmi vzácné (31). U niektorých pacientov je možné súčasne detegovať i dva odlišné typy M-Ig (tzv. biklonálne gamapatie) (2, 8, 26). Avšak u tohto typu monoklonálnej gamapatie nie je jasné, či je možné použiť stanovené hodnoty Ig k určeniu prognózy ochorenia.

Voľné ľahké reťazce (Freelite) a ťažké reťazce (Hevylite) M-Ig v sére

Patologické plazmatické bunky produkujú nielen celistvú molekulu M-Ig, ale tiež neviazané formy ľahkých reťazcov (free light chains – FLC). Pravdepodobne sa usudzuje, že prítomnosť týchto voľných ľahkých reťazcov je odrazom zmien na úrovni DNA. Nerovnováha v produkcii imunoglobulínových reťazcov je spojená s potlačením expresie génu pre ťažký reťazec, alebo možnou zvýšenou expresiou spojenou s potlačením expresie génu pre ťažký reťazec alebo so zvýšením expresie génu pre ľahké reťazce (32, 33). Toto je však ešte stále predmetom výskumu. Rajkumar et al. zistili pri sledovaní pacientov s MGUS s abnormálnym sFLC pomerom kappa/lambda signifikantne

vyššie riziko progresie ako u pacientov s normálnym pomerom sFLC kappa/lambda (34). Toto zistenie bolo použité ako rizikový faktor okrem iných faktorov v rizikovej stratifikácii progresie MGUS v IMWG guidelines 2010 (35). Význam tohto faktoru spočíva v jeho nezávislosti na ďalších faktoroch, teda na koncentrácii a izotypu ťažkého reťazca monoklonálneho proteínu, avšak ovplyvňuje ho hematokrit daného vyšetrovacieho vzorku. Za normálny fyziologický pomer sa považujú hodnoty od 0,26 do 1,65 (36, 37). Ak je pomer menší ako 0,26 alebo väčší než 1,65 označuje sa ako abnormálny pomer a je spojený s asi 3-krát vyšším rizikom progresie MGUS do malígneho ochorenia (34). FLC vyšetrenie sa ukázalo vhodné na vyšetrovanie rôznych stavov spojených s B bunkovou proliferáciou a môžu byť zvýšené i pri polyklonálnej B bunkovej proliferácii. Sú však špecifické podmienky, ktoré umožňujú využiť metódu Freelite v konkrétnych indikáciách.

Najnovšie sa skúma význam a použitie Hevylite reťazcov, čo sú špecifické ťažké i ľahké reťazce. Protilátky systému Hevylite sa viažu sa na epitop medzi ťažkým a ľahkým reťazcom a poskytujú reproduktibilné výsledky i pri nízkej koncentrácii monoklonálneho proteínu. Tieto reťazce lepšie ukazujú potlačenie izotypovo-špecifickej tvorby polyklonálnych imunoglobulínov v prospech monoklonálneho imunoglobulínu. Pomer Hevylite kappa/lambda tiež koriguje variabilitu katabolizmu protilátok imunoglobulínov a určuje pomer dominantného a suprimovaného imunoglobulínu, a tým jeho klonalitu. Výhodou metódy Hevylite je, že nemá skrížené reakcie pri autoimunitě, pri infekciách, je špecifická tiež vďaka avidným polyklonálnym ovčím protilátkam a zmena objemu ani hematokrit nemá vplyv na toto vyšetrenie (32). Ukazuje sa ako prínosný faktor v možnostiach diagnostiky a liečby monoklonálnych gamapatií, nie je však rutine zavedená v praxi a je stále predmetom analýz výskumných skupín v celom svete.

Imunoparéza neklonálních imunoglobulínov v sére

Tvorba monoklonálneho proteínu klonom plazmocytov potlačuje tvorbu normálnych polyklonálnych imunoglobulínov, čo má vplyv na celkovú funkciu obranyschopnosti organizmu. Tento pokles imunoglobulínov pod referenčnú hodnotu (IgG 6–16 g/l; IgM 0,5–2 g/l; IgA 0,8–4 g/l) sa označuje ako imunoparéza alebo paréza imunitného systému. Je popisovaná u stavov spojených s poruchou v B-lymfocytoch. Poukazuje na prognózu a monitorovanie B-bunkových dyskrázií. Imunoparéza bola popisovaná u 25 % MGUS pacientov (18 % malo zníženú hladinu len jedného typu imunoglobulínu a 7 % malo zníženú hladinu dvoch typov imunoglobulínov), a u 52 % pacientov so SMM (22 % jeden typ imunoglobulínu a 30 % dva typy imunoglobulínov). U pacientov s imunoparézou bola preukázaná abnormálna fenotypová populácia a riziko progresie 25 % u MGUS a 64 % u SMM (38).

Infiltrácia kostnej drene plazmatickými bunkami

Neoplastická transformácia a následná proliferácia daného klonu plazmatických buniek sa deje v kostnej dreni. Celkové množstvo morfológicky identifikovaných plazmatických buniek patrí medzi klasifikačné kritéria MGUS a ich hodnota môže byť pomocným prognostickým faktorom (6). Až 2-krát väčšie riziko majú pacienti, u ktorých je zastúpenie plazmatických buniek v celkovom množstve buniek kostnej drene (infiltrácia buniek kostnej drene) vyššie než 5 % (2, 26, 28).

Prítomnosť plazmatických buniek v periférnej krvi

Monoklonálne plazmatické bunky nemusia vždy zostávať len v kostnej dreni, ale môžu sa vyplavovať i do krvného obehu. Zistilo sa, že klonálne cirkulujúce plazmocytov sú bežne prítomné u ochorení z plazmatických buniek [39]. Množstvo plazmatických buniek v periférnej krvi dokazuje mieru aktivity ochorenia a je dôležitým prognostickým faktorom pre prežívanie pacientov s mnohopočetným myelómom (40). Prítomnosť cirkulujúcich plazmatických buniek u MGUS analyzovaných pomocou imuno fluorescenčnej mikroskopie, bola objavená až u 1/5 pacientov a znamená 2-krát vyššie riziko malígnej transformácie (41). Biologická podstata migrácie plazmatických buniek z kostnej drene nie je známa. Vyplavovanie plazmatických buniek pravdepodobne súvisí

s rýchlosťou ich proliferácie a prítomnosťou adhezívnych molekúl.

Pomer fenotypovo normálnych a abnormálnych populácií plazmocytov v kostnej dreni

Flowcytometria dnes patrí medzi nenahraditeľné metódy v diagnostike a monitorovaní monoklonálnych gamapatií. Klinické využitie flowcytometrie vďaka jej špecifite a senzitivite je porovnateľné s pokročilými metódami molekulárnej biológie (42). Množstvo plazmocytov stanovené pomocou flowcytometrie je nižšie než percento stanovené konvenčnou morfológiou, čo je ovplyvnené možnou prímiesou periférnej krvi a najmä ochudobnením analyzovanej suspenzie o plazmocytov asociovaných s lipidovými fragmentami, avšak slúži ako nezávislý prognostický ukazovateľ celkového prežívania pacientov s mnohopočetným myelómom (43, 44).

Pomocou multiparametrickej flowcytometrie je možné rozlíšiť normálnu plazmatickú bunku od malígnej. Charakteristickými znakmi normálnej populácie plazmatických buniek je vysoká expresia znaku CD38 (CD38⁺⁺⁺) a ďalej pozitivita na znaky CD19 a CD45, pričom znak CD56 nie je exprimovaný. Malígna plazmatická bunka sa vyznačuje nižšou expresiou znaku CD38 (CD38⁺⁺⁺) a býva ďalej CD19⁺CD56⁺ prípadne CD19⁺CD56⁻, často s chýbajúcim znakom CD45 (43, 44). Zastúpenie normálnych (nPC) a malígnych plazmocytov (aPC) určuje rozdiel v diagnostike medzi mnohopočetným myelómom a monoklonálnou gamapatiou nejasného významu (43). Toto diferenciálno-diagnostické kritérium je užitočné i v situácii, keď podľa klasických klinických kritérií Durie & Salmona nie je možné určiť jednoznačnú diagnózu pacienta. Flowcytometria má nezastupiteľné miesto i v určovaní prognózy rizikovosti MGUS. Pomer zastúpenia subpopulácií plazmocytov k celkovému množstvu plazmocytov v kostnej dreni (BMPC) sa priraduje už k skôr spomínanému typu vyvíjajúceho sa MGUS. Perez Person et al. publikovali v roku 2009 kľúčovú prácu o význame fenotypu PC. Pomocou počtu klonálnych aPC a tiež zmien kvantity proteínu (elvolving, alebo non-envolving type) definovali 3 podskupiny s rizikom progresie. Skupina, ktorá nemá prítomný ani jeden z rizikových faktorov (non-elvolving typ + ≤ 95 % aPC/BMPC), má teda najnižšie riziko progresie a najlepšiu prognózu, a naopak skupina s 2 prítomnými rizikovými faktormi (envolving typ + > 95 % aPC/BMPC) má najvyššie riziko progresie (25).

Význam chromozómových abnormalít

Cytogenetické a molekulárne cytogenetické vyšetrenie u pacientov s MGUS poukazuje na nálezy špecifických chromozómových aberácií, ktoré pomáhajú určiť predikciu ochorenia a celkovú prognózu pacienta (45). Chromozómové aberácie u MGUS sú podobného charakteru, aké sa nachádzajú u pacientov s mnohopočetným myelómom. Medzi najčastejšie chromozómové aberácie patria hyperdiploidia respektíve non-hyperdiploidia, translokácie génu pre ťažký reťazec IGH, t (11; 14) (q13; q32), t (4; 14) (p16.3; q32) a t (14; 16) (q32; q23), delécia génu RB1 a TP53 a zisk 1q21 (55). Podľa celkového počtu chromozómov je možné pacientov rozdeliť do dvoch skupín: hyperdiploidní a non-hyperdiploidní pacienti.

Hyperdiploidia je stav, keď sa v karyotype monoklonálnych plazmatických buniek vyskytuje viac ako normálny počet chromozómov, až 74 chromozómov. Non-hyperdiploidia zahŕňa ďalšie štyri varianty v počte chromozómov: *hyperdiploidia* (menej než 44 chromozómov), *pseudodiploidia* (45 až 46 chromozómov), *diploidia* (normálny počet 46 chromozómov) a *tetraploidia* (viac ako 75 chromozómov). Non-hyperdiploidná varianta je veľmi často asociovaná s vyššou početnosťou translokácií chromozómov (50, 58).

Translokácie génu pre ťažký reťazec imunoglobulínu postihuje gén IGH v oblasti 14q32, je možné ju nájsť u 50 % osob ako častú udalosť pacientov s MGUS (46). Táto abnormalita má u mnohopočetného myelómu nepriaznivú prognózu, jeho prognostický význam u MGUS však popisovaný nebol. **Translokácia t (11; 14) (q13; q32)** vedie k zvýšenej hladine cyklínu D, a tým i zvýšenej proliferatívnej aktivite (47, 48). U MGUS bolo 15–30 % popisovaných prípadov. Priaznivý význam tejto translokácie je však sporný (49, 50, 51). **Translokácia t (4; 14) (p16.3; q32)** spôsobuje dereguláciu génov FGFR3 a MMSET, čo vedie k zvýšenej mitotickej aktivite (50). Tento typ translokácie je popisovaný u 10 % jedincov s MGUS (50, 53). Dôsledkom **translokácie t (14; 16) (q32; q23)** je zvýšená expresia onkogénu MAF (54), je detegovateľná asi u 2 % pacientov s MM a jej prítomnosť je spojená s kratším prežívaním pacientov (49). Dôležitou oblasťou na chromozóme 13 je lokus 13q14, na ktorom sa nachádza nádorový supresorový **gén RB1**, ktorý sa podieľa na regulácii bunkového cyklu. Delécia tohto génu má nepriaznivý prognostický význam (55). Aký má však význam táto aberácia v progresii MGUS do MM, je sporné (49). **Zisk 1q21** je bežná aberácia u väčšiny hematologických malignít a predstavuje jednu z najčastejších štruktúrnych aberácií u mnohopočetného myelómu a MGUS.

Až 40 % pacientov s abnormálnym cytogenetickým nálezom vykazuje zmeny práve v prvom chromozóme. Duplikácia 1q a translokácia celého ramienka 1q sú často popisované v súvislosti s nádorovým bujením. Mechanizmy, ktoré spôsobujú nestabilitu a následnú translokáciu 1q21 u mnohopočetného myelómu sa dávajú do súvislosti s vysoko dekonzenzovaným pericentrickým heterochromatínom, ktorý môže vytvárať rekombinácie a prispieva k nestabilite translokácií oblasti prvého chromozómu (56).

Záver

Určenie predikcie a prognózy MGUS a diferenciovanie high-risk skupiny definovanej ako skupiny pacientov s percentom progresie 12 % za rok (34, 25, 29) má prínos pre nastavenie individuálneho prístupu pre konkrétného pacienta. V súčasnej dobe nie je k dispozícii model stratifikácie rizika v tejto oblasti, ktorý by úplne odrážal všetky najnovšie poznatky v oblasti predikcie a prognózy rizika progresie. Sú čiastočné pokusy o vytvorenie prognostického panelu u pacientov, u ktorých sa postupne vyvinul stav od MGUS po symptomatický myelóm. To znamená, že je potrebný rozvoj lepších kritérií stratifikáciu rizika. Nový prognostický panel pomocou starých a nových spoľahlivých ukazovateľov rizika by mal definovať ultra high-rizikové skupiny pacientov MGUS s 90 % pravdepodobnosťou prechodu na symptomatický MM počas troch rokov. Takéto rozdelenie a individuálne sledovanie pacientov by malo jednoznačne priaznivý dopad nielen na jednotlivca, ale na celú spoločnosť.

Podakovanie a grantová podpora: Ďakujem za cenné pripomienky prof. MUDr. Z. Adamovi, CSc., MUDr. J. Múdrej, všetkým spolupracujúcim členom Babákového výskumného inštitútu a členom české myelomové skupiny. Práca bola podporená grantmi: IGA NS10406, IGA NS10408, IGA NS10207 a výskumnými projektmi MŠMT: MSM0021622434 a LC06027.

Literatúra

1. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. *American Journal of Medicine* 1978; 64: 814–826.
2. Kyle RA, Rajkumar V. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Myeloma* 2002; 415–432.
3. Jones HB. Chemical pathology. *Lancet* 1847; 2: 88–92.
4. Macintyre W. Cases of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Medical and Chirurgial Transactions of London* 1850; 33: 211–232.
5. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. A review. *British Journal of Haematology* 2006; 134: 573–589.
6. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, MM and rela-

ted disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology* 2003; 121: 749–757.

7. Rajkumar SV. MGUS and smouldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; 340–345.
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79: 859–866.
9. Blade J, Rosinol L, Cibeira MT, et al. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2008; 22: 1651–1657.
10. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *English Journal of Medicine* 2007; 356: 2582–2590.
11. Mateos MV, López-Corral L, Hernández M, et al. Multi-center, randomized, open-label, phase II trial of lenalidomide-dexamethasone (Len/dex) vs therapeutic abstention in smoldering multiple myeloma at high risk of progression to symptomatic MM: Results of the first interim analysis. *Blood* 2009; 114(22): 254 [oral].
12. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and Hematopoietic-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New English Journal of Medicine* 2008; 354: 1021–1030.
13. Axelsson U. A 20-year follow-up study of 64 subjects with M- components. *Acta Medica Scandinavica* 1986; 219: 519–522.
14. Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, et al. Radical differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community – based sample of the elderly. *American Journal of Medicine* 1998; 104: 439–444.
15. Bowden M, Crawford J, Cohen HJ, et al. A comparative study of monoclonal gammopathies and immunoglobulin levels in Japanese and United States elderly [published erratum in *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 622]. *Journal of American Geriatric Society* 1993; 41: 11–14.
16. Davis FE, Dring AM, Li Ch, et al. Insights into the multi-step transformation of MGUS to myeloma using microarray expression analysis. *Blood* 2003; 102: 4504–4511.
17. Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006; 107(3): 904–906.
18. Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Among Men in Ghana. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(12): 1468–1473.
19. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clinic Proceedings* 2007; 82(12): 1474–1479.
20. Blade J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New English Journal of Medicine* 2006; 355(26): 2765–2770.
21. Malik AA, Ganti AK, Potti A, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in the incidence and clinical course of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97(6): 1371–1374.
22. Rajkumar SV, Kyle RA, Plevak MF, et al. *Helicobacter pylori* infection and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *British Journal of Haematology* 2002; 119: 706–708.
23. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412–5417.
24. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, et al. Advances in biology of multiple myeloma: Clinical applications. *Blood* 2004; 104: 607–618.
25. Perez-Persona E, Mateo G, García-Sanz R, et al. Risk of progression in smoldering myeloma and monoclonal gammo-

pathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *British Journal of Haematology* 2010; 148(1): 110–114.

26. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(6): 1625–1634.
27. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *New English Journal of Medicine* 2004; 351: 1860–1873.
28. Rosinol L, Cibeira MT, Montoto S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size. *Mayo Clin Proceedings* 2007; 82(4): 428–434.
29. Rosinol L, Blade J, Esteve J, et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. *British Journal of Haematology* 2003; 123: 631–636.
30. Bladé J, Rosinol L, and Cibeira MT. Are all myelomas preceded by MGUS? *Blood* 2009; 113: 5370.
31. Bladé J, Kyle RA. IgD monoclonal gammopathy with long-term follow-up. *British Journal of Haematology* 1994; 88(2): 395–396.
32. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, et al. Assessment of Monoclonal Gammopathies by Nephelometric Measurement of Individual Immunoglobulin K/L. *Clinical Chemistry* 2009; 55: 1646–1655.
33. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clinic Proceedings* 2006; 81: 1575.
34. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood* 2005; 106: 812–817.
35. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121–1127.
36. Katzman JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free and free immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clinical Chemistry* 2002; 48: 1437–1444.
37. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 785–789.
38. Perez-Persona E, Vidiales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110: 2586–2592.
39. Billadeau D, Van Ness B, Kimlinger T, et al. Clonal circulating cells are common in plasma cell proliferative disorders: a comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and active myeloma. *Blood* 1996; 88(1): 289–296.
40. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, et al. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 1996; 88(5): 1780–1787.
41. Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al. Prognostic value of circulating plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(24): 5668–5674.
42. Sarasquete ME, García-Sanz R, González D, et al. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma: a comparison between allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometry. *Haematologica* 2005; 90(10)

- 43.** Paiva B, Vidriales MB, Pérez JJ, et al. Multiparameter flow cytometry quantification of bone marrow plasma cells at diagnosis provides more prognostic information than morphological assessment in myeloma patients. *Haematologica* 2009; 94(11): 1599–1602.
- 44.** Nadav L, Katz BZ, Baron S, et al. Diverse niches within multiple myeloma bone marrow aspirates affect plasma cell enumeration. *British Journal of Haematology* 2006; 133, 530–532.
- 45.** Sezer O, Heider U, Zavrski I, et al. Differentiation of monoclonal gammopathy of undetermined significance and MM using flow cytometric characteristics of plasma cells. *Haematologica* 2001; 86: 837–843.
- 46.** Kovarova L, Buresova, I, Buchler T, et al. Phenotype of plasma cells in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neoplasma* 2009; 56: 526–532.
- 47.** Cremer FW, Bila J, Buck I, et al. Delineation of distinct subgroups of multiple myeloma and a model for clonal evolution based on interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 44(2): 194–203.
- 48.** Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Research* 2004; 64(4): 1546–1558.
- 49.** Bergsagel PL, Chesi M, Nardini E, et al. Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. *Proceeding of National Academia of Science U. S. A.* 1996; 93(24): 13931–13936.
- 50.** Hoyer JD, Hanson CA, Fonseca R, et al. The (11;14)(q13;q32) translocation in multiple myeloma. A morphologic and immunohistochemical study. *American Journal of Clinical Pathology* 2000; 113(6): 831–837.
- 51.** Ross FM, Ibrahim AH, Vilain-Holmes A, et al. European myeloma network recommendations for FISH in myeloma. *Haematologica* 2007; 92(6) suppl. 2: 100–101.
- 52.** Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002; 100(4): 1417–1424.
- 53.** Hayman SR, Bailey RJ, Jalal SM, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2001; 98(7): 2266–2268.
- 54.** Chesi M, Nardini E, Lim RS, et al. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IGH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 1998 92(9): 3025–3034.
- 55.** Malgeri U, Baldini L, Perfetti V, et al. Detection of t(4;14) (p16.3;q32) chromosomal translocation in multiple myeloma by reverse transcription-polymerase chain reaction analysis of IGH-MMSET fusion transcripts. *Cancer Research* 2000; 60(15): 4058–4061.
- 56.** Chesi M, Bergsagel PL, Shonukan OO, et al. Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma. *Blood* 1998; 91(12): 4457–4463.
- 57.** Zojer N, Königsberg R, Ackermann J, et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2000; 95(6): 1925–1930.
- 58.** Sawyer JR, Tricot G, Lukacs JL, et al. Genomic instability in multiple myeloma: evidence for jumping segmental duplications of chromosome arm 1q. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 42(1): 95–106.
- 59.** Kuglík P, Vranová V, Filková H. Metody klasické a molekulární cytogenetiky v diagnostice mnohočetného myelomu. *Klinická Onkológie* 2008; 21: 198–202.
- 60.** Smetana J, Kuglík P, Grešliková H, Kupská R, Filková H, Oltoová A, Hájek R. Stanovení hyperdiploidie u pacientu s mnohočetným myelomem pomocí imunofluorescenčního značení plazmatických buněk a techniky tříbarevné interfázni FISH. *Klinická Onkológie* 2008; 21: 210–211.

MUDr. Mária Klincová

*Interní hematoonkologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
maria.klincova@fnbrno.cz*
